

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de médecine dentaire
Département de chirurgie buccale

FACULTE DE MEDECINE
Professeur G. FIORE-DONNO

Section de médecine fondamentale
Département de pharmacologie

Professeur R.W. STRAUB

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'EFFICACITE IN VIVO
(DEPASSEMENT RADICULAIRE)
ET IN VITRO
(INHIBITION DE LA PROSTAGLANDINE-SYNTHESE)
DU DICLOFENAC**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine dentaire

par

Michel PERRIER

de

Vevey

Thèse No 335

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0026

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de médecine dentaire
Département de chirurgie buccale

FACULTE DE MEDECINE
Professeur G. FIORE-DONNO

Section de médecine fondamentale
Département de pharmacologie

Professeur R.W. STRAUB

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'EFFICACITE IN VIVO
(DEPASSEMENT RADICULAIRE)
ET IN VITRO
(INHIBITION DE LA PROSTAGLANDINE-SYNTHESE)
DU DICLOFENAC**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine dentaire

par

Michel PERRIER

de

Vevey

Thèse No 335

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis des professeurs G. Fiore-Donno et R.W. Straub, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 octobre 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 335



Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au professeur R.W. Straub pour avoir accepté de diriger cette thèse.

Je remercie également le docteur M. Schorderet, privat-docent, pour ses conseils si précieux pour l'élaboration de ce travail, le docteur P. Medilanski pour son indispensable collaboration dans la partie biochimique ainsi que le professeur G. Fiore-Donno de m'avoir encouragé et de m'avoir permis de réaliser les essais cliniques dans sa division d'odonto-stomatologie.

J'aimerais aussi remercier le docteur W. Surber de Ciba-Geigy pour sa participation dans la mise au point des tests cliniques, les docteurs M. Baggiolini et B. Dewald de la Maison Wander pour leur précieux soutien concernant les techniques *in vitro* utilisées, le docteur A. Sansonetti, pour le matériel fourni pour les expériences biochimiques ainsi que M. Pasquier, dessinateur, pour son précieux concours.

Contribution à l'étude de l'efficacité in vivo (dépassement radiculaire) et in vitro (inhibition de la prostaglandine-synthétase du diclofénac.

1. Introduction.

En odonto-stomatologie, l'utilisation d'anti-inflammatoires est parfois indiquée à la suite de diverses interventions dans les domaines parodontologique, endodontique, chirurgical et stomatologique.

La variété des produits anti-inflammatoires non-stéroïdiens offre un choix abondant au médecin-dentiste qui se propose de prescrire l'un de ces produits à ses patients.

L'acide acétylsalicylique, l'acide flufénamique, l'indométhacine, l'acide méfénamique, l'oxyphenbutazone, la phénylbutazone, l'acide niflumique et le diclofénac sont fréquemment utilisés. Au problème de l'efficacité s'ajoute celui de la sélectivité : en effet, il s'agit d'utiliser un médicament qui se rapproche le plus possible de la thérapeutique dentaire. L'opportunité de tester une molécule relativement nouvelle, le diclofénac, mis au point par la maison Ciba-Geigy et commercialisé sous le nom de Voltarène[®], s'est présentée dans le traitement d'une affection inflammatoire particulière, le dépassement radiculaire.

Lors d'un traitement endodontique d'une dent vivante (catégorie III) (1), la biopulpectomie suivie d'une obturation radiculaire immédiate est indiquée pour des raisons sympto-

matologique, prothétique, iatrogène ou de pronostic.

En résumé, l'intervention consiste à introduire une pâte désinfectante dans le ou les canaux radiculaires à traiter, dans des conditions optimales de stérilité et en évitant d'atteindre le niveau apical (2). Il peut toutefois arriver parfois que la pâte introduite dépasse légèrement l'apex de la racine, ce qui peut déclencher une inflammation périapicale avec symptomatologie douloureuse.

Le but de la première partie de ce travail a été d'étudier au cours d'une même période (1976-1977) l'action du diclofénac sur l'inflammation provoquée par un dépassement radiculaire chez un certain nombre de patients. Le but de la seconde partie de ce travail a été de mettre en évidence l'action inhibitrice, testée in vitro, du diclofénac sur l'activité de la prostaglandine-synthétase microsomiale des vésicules séminales de taureau.

En plus, une tentative de corréler les résultats obtenus in vivo avec les résultats obtenus in vitro, étudiant la place de l'hypothèse de Vane (3) sur le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens, a été faite.

1.2. Généralités sur les prostaglandines.

Les prostaglandines (PG) sont des acides gras solubles, doués, à dose infime, quelques μg à quelques mg , suivant la voie d'administration, d'un fort pouvoir biologique, mais dont le rôle physiologique est encore mal défini. (4,5,6,7,8) Eliasson, en 1959, s'aperçut que les prostaglandines étaient sécrétées non seulement par la prostate d'où elles tirent

leur nom, mais par les vésicules séminales surtout. En effet, les prostaglandines ne sont pas présentes seulement dans le liquide séminal, car la plupart des cellules de l'organisme en produisent. (9,10).

Leur biosynthèse se fait sous l'effet de la prostaglandine-synthétase, à partir d'un acide gras essentiel non saturé, l'acide arachidonique, par l'intermédiaire d'endopéroxydes cycliques, la PGG_2 et la PGH_2 . (fig.1) (5,11,12,13,14,15).

Outre leur rôle de régulateurs intermédiaires entre hormones circulantes et les tissus, les prostaglandines semblent notamment intervenir dans l'hyperémie des processus inflammatoires. (16)

Rappelons brièvement les mécanismes de la phase initiale de la réaction inflammatoire au cours de laquelle interviennent les prostaglandines. Dans cette phase précoce dominent la vasodilatation, l'oedème et la diapédèse. Elle est essentiellement contrôlée par des facteurs préexistants au phénomène inflammatoire (profacteurs des systèmes de la coagulation, du complément, du système kinine-kininogène, que des initiateurs mettent en jeu), formés et/ou libérés par la réaction elle-même : histamine, sérotonine et prostaglandine E et F, que nous situons ici parmi les médiateurs humoraux de l'inflammation. (17)

Les travaux qui confirment l'existence des prostaglandines dans les foyers inflammatoires sont nombreux. Elles ont été retrouvées dans plusieurs modèles animaux et dans des états inflammatoires chez l'homme, ce qui confirme qu'il s'agit d'un médiateur ubiquitaire.

Les exsudats provoqués chez le rat par l'injection intrapleurale et intrapéritonéale d'un irritant, la carragénine, sont souvent utilisés. Avec ce modèle, Giroud et coll.

(1974) ont mis en évidence des PG E_2 et des PG $F_{2\alpha}$ dans le culot cellulaire et le surnageant des exsudats. (18)

Les taux de ces prostaglandines varient au cours de la réaction : dès l'installation des phénomènes inflammatoires, vers la sixième heure après l'injection de l'irritant, le taux des PG E_2 augmente; celui des PG $F_{2\alpha}$ s'élève vers la 24^e heure lorsque le processus inflammatoire décroît.

L'injection de PG E_2 reproduit certains signes de l'inflammation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'effet chimiotactique sur les polynucléaires, déterminants dans la première phase de réaction. (17) Chez l'homme, l'injection intraveineuse de prostaglandines provoque des maux de tête et des douleurs le long des veines où l'injection a été pratiquée. (19)

Des anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme l'indométhacine, l'aspirine, l'acide niflumique et le diclofénac bloquent l'activité de la prostaglandine-synthétase. Les stimuli phlogogènes provoqueraient la synthèse et la libération des prostaglandines mais ces médicaments inhiberaient cette synthèse et par conséquent la libération des prostaglandines. (3,20,21) L'addition de doses de 1 μ g/ml d'aspirine ou d'indométhacine au système in vitro substrat-enzyme inhibe la synthèse des prostaglandines en fonction des doses. Les taux nécessaires pour inhiber in vitro 50% de la synthèse des prostaglandines sont très inférieurs aux taux plasmatiques humains obtenus en thérapeutique humaine, et sont donc

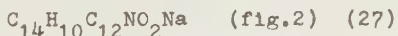
théoriquement suffisants pour inhiber la synthèse des prostaglandines *in vivo*. (22, 23, 24, 25, 26) Les effets secondaires de ces drogues différentes chimiquement étant comparables, voire identiques, sur le tube digestif et la coagulation sanguine, Vane (3) a imaginé un facteur commun avec les actions thérapeutiques qui pourraient être l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. En effet, la PG E_2 inhibe la sécrétion acide de l'estomac et la PG $F_{2\alpha}$ favorise l'aggrégation plaquettaire.

Le nombre de substances reconnues comme médiateurs du processus inflammatoire ne cesse d'augmenter et l'engouement actuel pour les prostaglandines pourrait n'apparaître que comme une mode. Elles ont acquis toutefois une réputation de substances "phlogogènes", non seulement parce qu'on en retrouve dans les foyers et qu'elles reproduisent expérimentalement les signes de l'inflammation, mais aussi parce que leur biosynthèse est inhibée par certains anti-inflammatoires. (13,18, 22,23,24,25,26)

2. Matériel et méthodes.

2.1. Le diclofénac.

Le diclofénac est le sel sodique d'un acide O-aminophénylacétique, le {0- [(dichloro-2-6phényl)-amino]-phényl} - acétate de sodium, dont la formule brute est :



La cinétique et le métabolisme du diclofénac ont été étudiés

chez le rat, le chien, le singe et l'homme par la technique des radiotraceurs et l'analyse chromatographique en phase gazeuse.

Administré par voie orale, le diclofénac est entièrement résorbé par toutes les espèces et principalement éliminé sous une forme métabolisée par voie rénale et biliaire. Dans l'urine du rat, du chien, du singe et de l'homme, le diclofénac subit les transformations suivantes :

diclofénac $\longrightarrow$ dérivés acylés $\longrightarrow$ amide de taurine. Une hydroxylation aromatique au niveau du dichlorophényl et du phénylacétate de la molécule a été observée. Les dérivés hydroxyles sont également éliminés sous forme de glucuronides.

Qu'il soit pris sous forme de dragées, de solution ou de suppositoires, le diclofénac est entièrement absorbé chez l'homme. L'efficacité de la substance active est constante lors d'applications répétées. Lors de son application thérapeutique, le diclofénac est lié à 99,7% aux protéines sériques dont 99,0% à 99,4% à la sérumalbumine. (28)

2.2. Essais in vivo.

2.2.1. Choix des patients et méthode d'investigation.

58 patients nécessitant un traitement radiculaire (catégorie III) et paraissant pouvoir collaborer efficacement à ces essais ont été choisis. Une anamnèse préliminaire nous a permis de vérifier qu'ils ne présentaient aucun trouble digestif ou rénal qui aurait empêché d'avoir recours à notre thérapeutique. Les femmes enceintes ont été éliminées de ce test.

Le traitement radiculaire a été effectué selon les méthodes

qu'exige cette intervention: en résumé, utilisation de la digue, désinfection préliminaire, broches de Kerr, limes de Hedström, rinçages répétés à l'hibitane des canaux alésés. (2)

On s'est borné à n'utiliser qu'une seule pâte d'obturation radiculaire pour ce traitement, le N2 "normal", composé de six oxydes neutres (sulfate de baryum, borate de phénylmercure, p-oxy méthoxyallylbenzène désacidifié, hydroxyde de calcium, méthanal, oxyde de titane et excipients). (29)

Pour provoquer un dépassement, cette pâte a été introduite au Lentulo[®] de façon qu'elle dépasse très légèrement l'apex. Une radiographie apicale prise ultérieurement permettait d'estimer ce dépassement grâce à l'oxyde de baryum radio-opaque que contient le N2.

L'approche thérapeutique a été menée en double anonymat. Chaque patient a reçu une pochette standard numérotée se référant à une liste conservée sous pli fermé. Chacune de ces pochettes contenait, soit 3 dragées de 75 mg de principe actif (diclofénac), soit 3 dragées de placebo. Toutes ces pochettes, de même que les dragées, étaient identiques. En cas d'apparition d'une symptomatologie douloureuse à la suite du traitement, il était recommandé aux patients de prendre 1 dragée toutes les 6 heures. Une pochette de Spasmo-cibalgine[®] leur était également remise au cas où l'effet du médicament se serait révélé insuffisant.

Chaque patient était reconvoqué 2 à 5 jours après le traitement pour nous permettre, par un interrogatoire préparé, d'évaluer l'efficacité thérapeutique du médicament.

La fiche d'interrogation comprenait (fig.3) :

- a/ - l'étiquette détachable numérotée de la pochette du patient,
- le nom de l'expérimentateur, sa signature et la date,
 - les initiales, le sexe et l'âge du patient.
- b/ - le type de douleur qu'a ressenti le patient : 1=légère
- 2=modérée
- 3=intense
insupportable
- le moment d'apparition de la douleur : 1=jusqu'à 2 heures
 - 2=de 2 à 4 heures
 - 3=après plus de 4 heures
- c/ - l'utilisation ou non des dragées,
- 1ère prise : nombre de dragées prises
 - 2e prise : nombre de dragées prises et après combien de temps
 - 3e prise : nombre de dragées prises et après combien de temps
 - nombre de dragées de Spasmo-cibalgine^(R) prises
 - autres analgésiques utilisés
- d/ - effet du médicament : 1=douleur inchangée
- 2=douleur atténuée
- 3=douleur totalement éliminée
- e/ - apparition ou non d'effets particuliers ou indésirables à la suite de l'absorption du médicament avec précisions dans l'affirmative.

2.3. Essais in vitro

Après avoir prélevé les vésicules séminales d'un taureau de 3 ans, elles sont placées dans un congélateur jusqu'au jour

de l'expérience.

Décongelées, les vésicules séminales subissent une première homogénéisation dans un homogénéisateur de type Virtis, puis une seconde homogénéisation avec un Potter-Elvehjem.

Dans le but d'éliminer les débris cellulaires (globules rouges, noyaux, mitochondries) à l'exception des microsomes, elles sont enfin centrifugées au Sorvall à 12.000 g pendant 10 minutes. Le surnageant est alors récupéré car il contient les microsomes et la fraction soluble.

Ce surnageant est à son tour ultracentrifugé pendant une heure à 1000.000 g. On obtient ainsi deux milieux : le surnageant, qui est éliminé, et le culot qui comprend les microsomes.

Ce culot est alors mis en suspension dans une solution de Bucher modifiée, à pH 7,4 dont la composition est :

KH_2PO_4 20 mM, K_2HPO_4 72 mM, nicotinamide 27,6 mM, MgCl_2 3,6 mM.

Cette fraction microsomiale qui représente la partie enzymatique est alors lyophilisée et conservée pour la réaction enzymatique.

La biosynthèse in vitro de prostaglandine est effectuée à partir d'un substrat représenté par l'acide arachidonique-¹⁴C ayant une activité spécifique de 55 mCi/mmmole. Le milieu d'incubation utilisé est présenté dans le tableau 1.

Le cofacteur est du glutathion réduit qui oriente la réaction en faveur de la PG E₂. Les flacons de réaction contenant 1 ml de microsomes, 0,2 ml d'une solution 5mM de glutathion réduit et 0,2 ml de solution de Bucher sont placés dans un bain-marie à 37°C pour une préincubation de 5 minutes; une partie des flacons contiennent 1 µg/ml de diclofénac.

La réaction enzymatique est déclenchée par l'addition du substrat - l'acide arachidonique-¹⁴C. Elle est arrêtée au bout de 30 minutes d'incubation par l'addition de 0,2 ml d'une solution contenant 4 parties de HCl 0,167 N pour 1 partie de tampon acétate 1 M a pH 4.

On procède ensuite à l'extraction des métabolites : des incubats, on extrait les lipides (acides arachidonique et PG E₂), dans 5 ml d'acétate d'éthyle, une évaporation à sec sous courant d'azote est pratiquée avant de reprendre le dépôt dans 0,2 a 0,5 ml d'éthanol.

On utilise des prises de 10 a 100 µl pour la chromatographie sur couche mince.

Le système de la chromatographie ascendante sur silicagel comprend une plaque de silicagel placée verticalement dans une cuve avec, pour solvant, 20 parties de benzène, 20 parties de dioxane et 1 partie d'acide acétique 100%. Cette technique est utilisée pour séparer le métabolite (PG E₂) du substrat (AA). Les spots radioactifs sur la plaque de chromatographie sont identifiés dans l'atmosphère de I₂ par scanning sur un appareil de type Berthold ou par autoradiographie. Des mesures de radioactivité en scintillation liquide permettent par la suite de quantifier les résultats.

3. Résultats.

3.1. Résultats in vivo.

Sur 58 patients ayant présenté une symptomatologie

douloureuse, 32 ont absorbé du placebo et 26 du diclofénac.

<u>PLACEBO</u> :	<u>douleur inchangée(1):</u>	<u>douleur éliminée(3)</u>
1ère prise :	65,6 %	9,4 %
2e prise :	53,125 %	12,5 %
3e prise :	15,625 %	12,5 %

<u>DICLOFENAC</u> :	<u>douleur inchangée(1):</u>	<u>douleur éliminée(3) :</u>
1ère prise :	15,4 %	15,4 %
2e prise :	7,69 %	38,46 %
3e prise :	0,0 %	53,85 %

A titre d'information complémentaire, les tableaux 2 et 3 présentent de manière détaillée les résultats intermédiaires obtenus.

Un graphique (fig.4) permet d'évaluer les effets du placebo et du diclofénac, par rapport au pourcentage de patients et au nombre de prises en tenant compte des chiffres indiqués ci-dessus.

3.2. Etude in vitro

Biosynthèse in vitro de la PG E₂ à partir de l'acide arachidonique :

Dans les conditions expérimentales décrites plus haut, on a obtenu de la PG E₂ à partir de l'acide arachidonique (AA).

Avec 16 mg de microsomes de vésicules séminales de taureau contenant 10,8 mg de protéines dosées par la méthode de Lowry, et 22,6 µg d'acide arachidonique-¹⁴C, la proportion de PG E₂ obtenue variait de 30 à 40 %. Ces valeurs furent

obtenues comme témoin pour étudier ensuite l'inhibition de la prostaglandine par le diclofénac.

3.2.2. Evaluation qualitative (mise en évidence de l'effet inhibiteur).

La chromatographie sur couche mince des incubats permet de constater le phénomène inhibiteur selon des techniques dont voici des exemples :

- un exemple de passage sur scanner (fig.5)
- un exemple d'autoradiographie (fig. 6)
- un exemple de mesure de la radioactivité en scintillation liquide sur des secteurs de silicagel grattés sur les plaques de chromatographie . (fig.7)

3.2.3. Evaluation quantitative.

La mesure de la radioactivité permet de calculer le pourcentage de métabolite obtenu et de transformer ce pourcentage en nmoles de PG E_2 /mg de protéines 30 minutes. Un exemple de cet effet est représenté sur la fig. 8. La variation linéaire initiale devient asymptotique autour de 0,60 μ g/ml de diclofénac. (fig.9)

4. Discussion.

Depuis quelques années, les prostaglandines et leur rôle dans l'inflammation ont suscité l'intérêt de nombreux auteurs de travaux scientifiques.

On sait désormais qu'elles apparaissent au niveau de l'in-

flammation puisqu'on les a retrouvées dans des états inflammatoires. Elles semblent également jouer un rôle au niveau de la sensation de douleur puisque l'injection de PG E₂ provoque des maux de tête et des douleurs le long des veines ou l'injection a été pratiquée.

Après l'hypothèse de Vane en 1971, d'autres expériences furent faites pour établir que l'action analgésique de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens dépend de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. C'est sur ces bases que ce travail a été élaboré, en utilisant cependant une substance anti-inflammatoire non-stéroïdienne récente, le diclofénac.

Son application thérapeutique en médecine dentaire notamment, est indiquée lors du traitement médicamenteux d'une inflammation causée à la suite d'un dépassement periapical lors d'un traitement radiculaire.

Une étude comparative entre l'efficacité thérapeutique du diclofénac et celle d'un placebo a été menée lors de dépassements radiculaires au N2 normal dans le traitement de catégories III. Comme en témoignent les résultats indiqués dans le paragraphe 3, l'efficacité du diclofénac s'est révélée positive car on a observé dans chaque cas une action analgésique, en général nette.

Un seul des 26 patients ayant absorbé du diclofénac a utilisé en plus de la Spasmo-cibalgine[®] (3,8%).

Les résultats obtenus avec le placebo témoignent d'une efficacité très inférieure, et 10 des 32 patients qui en ont absorbé ont utilisé en plus de la Spasmo-cibalgine[®] (31,25%).

Dans l'étude biochimique réalisée *in vitro* et menée parallèlement, l'effet du diclofénac sur l'activité de la prostaglandine-synthétase observé selon les méthodes décrites plus haut, donne des résultats éloquentes comme en témoignent les exemples de passage sur scanner, d'autoradiographie et de mesure de la radioactivité en scintillation liquide.

L'ensemble des résultats obtenus cliniquement et biochimiquement *in vitro* nous amène ainsi, sur un plan plus général, à corrélér la diminution de douleur et l'inhibition de la PG E₂ lors de l'administration d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien, le diclofénac.

En effet, et sur la base de données antérieures sur la pharmacocinétique et l'usage clinique du diclofénac (9,10), notre étude *in vitro* a été effectuée à une concentration de médicament approximativement égale à celle estimée aux sites actifs des patients recevant des doses thérapeutiques. Dans ces conditions, les effets observés *in vivo* et *in vitro* sont concordants, puisque nous avons obtenu l'inhibition de la biosynthèse de prostaglandine d'une part, et l'élimination de la douleur consécutive au dépassement radiculaire d'autre part.

TABLEAU 1 MILIEUX D'INCUBATION

Composant	Rôle	Quantité
MLVST	enzyme	1 ml ($\approx$ 6 mg prot.)
AA- ^{14}C	substrat	74 nmoles (0.87 mCi/mmole)
G-SM	cofacteur	1 μ mole
Bucher pH 7.4	tampon	ad. 1,5 ml

Résultats intermédiaires avec le Placebo (jusqu'au 31.03.77)

Tableau 2

Malade n°	Prépara- tion	Type de douleur	Nombre de dragées			Spasmo- Cibalgine		Effet		
			1ère prise	2ème prise	3ème prise	2ème prise	3ème prise	1ère prise	2ème prise	3ème prise
03	P	2	1	1	1	-	-	2	1	1
10	P	2	2	1	-	2	2	2	2	2
11	P	1	1	1	-	-	-	2	2	-
13	P	2	1	1	1	-	-	1	1	1
15	P	1	1	-	-	-	-	3	-	-
18	P	2	1	1	1	-	-	2	2	2
21	P	1	1	1	1	-	-	1	2	2
22	P	3	2	1	-	2	2	1	2	2
26	P	2	1	-	-	-	-	3	-	-
28	P	1	1	1	1	-	-	1	2	2
29	P	2	1	1	1	-	-	1	1	2
30	P	1	1	2	-	-	2	1	1	3
33	P	2	3	-	-	4	2	1	1	2
39	P	3	1	2	-	-	-	1	1	-
40	P	1	1	1	1	-	-	2	2	2
42	P	1	1	1	1	-	-	1	2	2
46	P	3	2	1	1	1	1	1	1	1
47	P	2	1	1	1	-	1	1	1	2
51	P	2	1	1	1	1	-	1	1	2
55	P	2	1	1	1	-	-	1	1	2
57	P	3	2	1	-	-	1	1	1	1
58	P	3	1	2	-	-	2	1	2	2
61	P	1	1	1	1	-	-	2	2	2
80	P	2	1	1	-	-	-	2	2	-
81	P	2	1	2	-	-	-	1	1	-
82	P	2	1	1	1	-	-	1	2	2
85	P	3	1	1	1	-	-	2	1	1
86	P	1	2	1	-	-	-	3	3	-
89	P	1	1	1	1	-	-	2	2	2
90	P	2	1	1	1	-	-	1	1	2
93	P	1	1	1	1	-	-	1	1	1
95	P	3	2	1	-	-	4	1	1	1

Résultats intermédiaires avec le VOLTARENE (jusqu'au 31.03.77)

Tableau 3

Malade n°	Préparation	Type de douleur	Nombre de dragées			Spasmo- Cibalgine		Effet		
			1ère prise	2ème prise	3ème prise	2ème prise	3ème prise	1ère prise	2ème prise	3ème prise
09	v	2	1	1	1	-	-	2	2	1
12	v	3	1	1	1	-	-	2	2	2
17	v	1	1	1	1	-	-	2	3	-
20	v	1	1	-	-	-	-	3	-	-
23	v	1	1	1	-	-	-	2	3	-
32	v	2	1	1	-	-	-	2	3	-
34	v	2	1	2	-	-	-	1	3	-
36	v	3	1	1	1	-	-	2	2	2
37	v	2	1	1	1	-	-	2	2	3
41	v	2	1	2	-	-	-	2	2	-
45	v	3	1	1	1	-	-	2	2	2
49	v	1	1	1	-	-	-	3	3	-
52	v	3	1	1	1	-	-	2	2	2
56	v	3	1	1	1	-	-	2	2	2
59	v	1	1	1	1	-	-	1	2	3
60	v	2	1	1	2	-	-	1	2	2
69	v	3	1	1	1	-	-	2	2	2
83	v	3	2	1	-	-	-	2	2	-
84	v	1	1	1	1	-	-	2	1	1
87	v	2	1	1	1	-	-	1	1	2
88	v	2	1	1	1	-	-	3	3	3
91	v	3	1	1	1	-	-	2	2	2
92	v	3	1	1	1	-	2	2	2	2
94	v	2	1	1	1	-	-	3	3	3
96	v	2	1	1	1	-	-	2	2	3
97	v	2	1	1	1	-	-	2	3	3

Fig.1
BIOSYNTHESE DES
PROTAGLANDINES

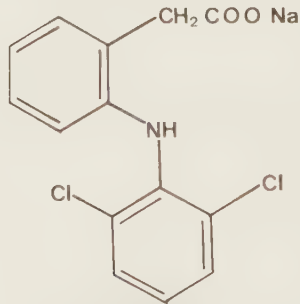
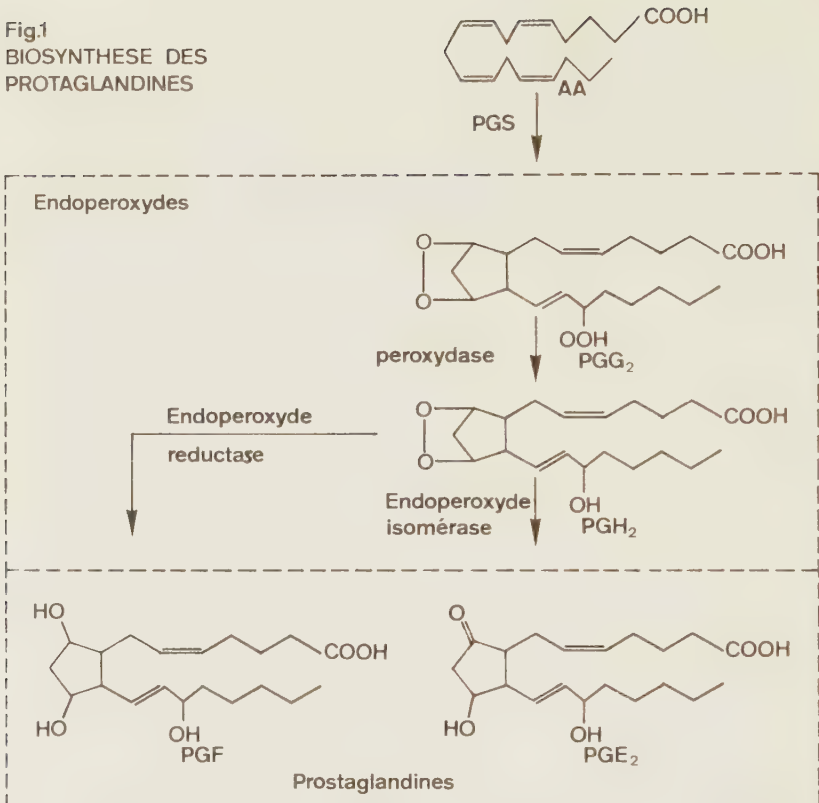
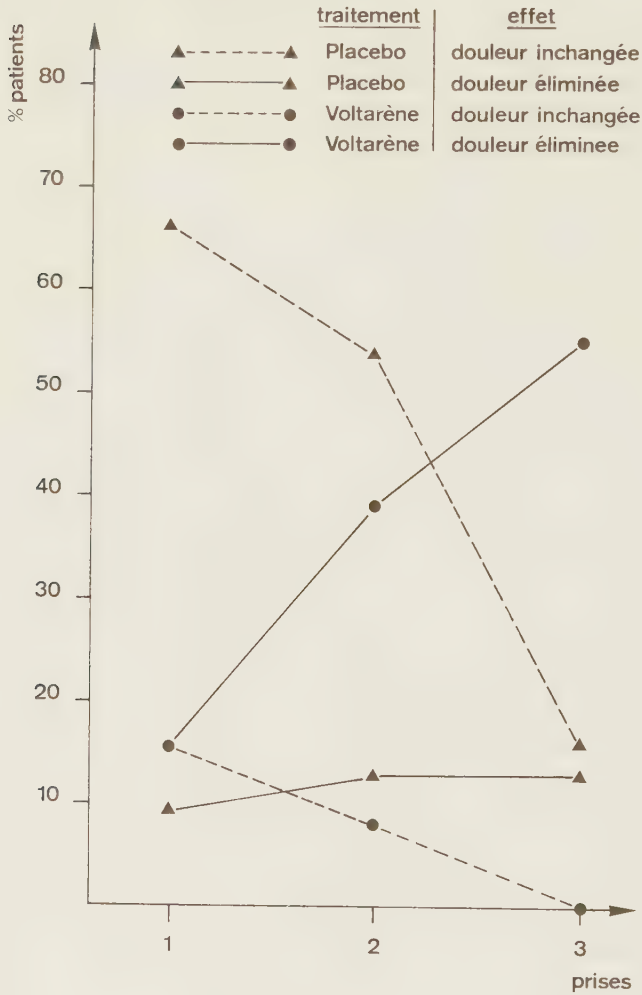


Fig. 2. FORMULE
DU DICLOFENAC-Na

Fig.4 EVALUATION DES EFFETS DU PLACEBO ET DU VOLTARENE®
EN FONCTION DU POURCENTAGE DE PATIENTS
ET DU NOMBRE DE PRISES



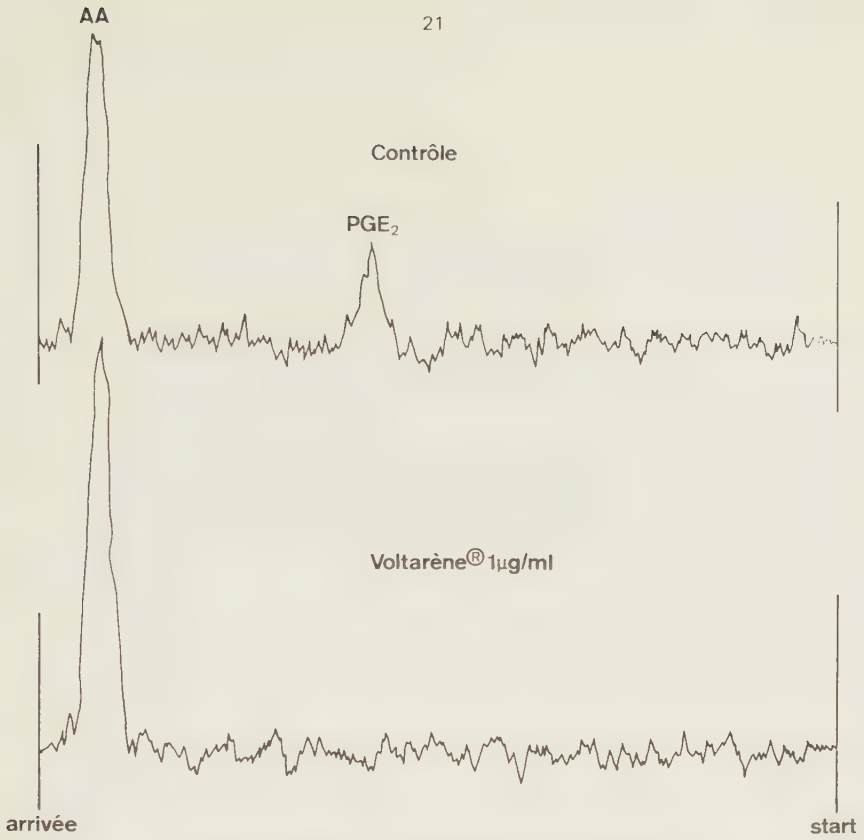


Fig.5 EXEMPLE DE PASSAGE SUR SCANNER

Contrôle			Voltarène®		
			arrivée		
○ AA ○ PGE₂			AA ○		
1	2	3	4	5	6
			start		

Fig. 7 Résultats en scintillation liquide de l'inhibition de la PG-synthétase par le diclofénac.

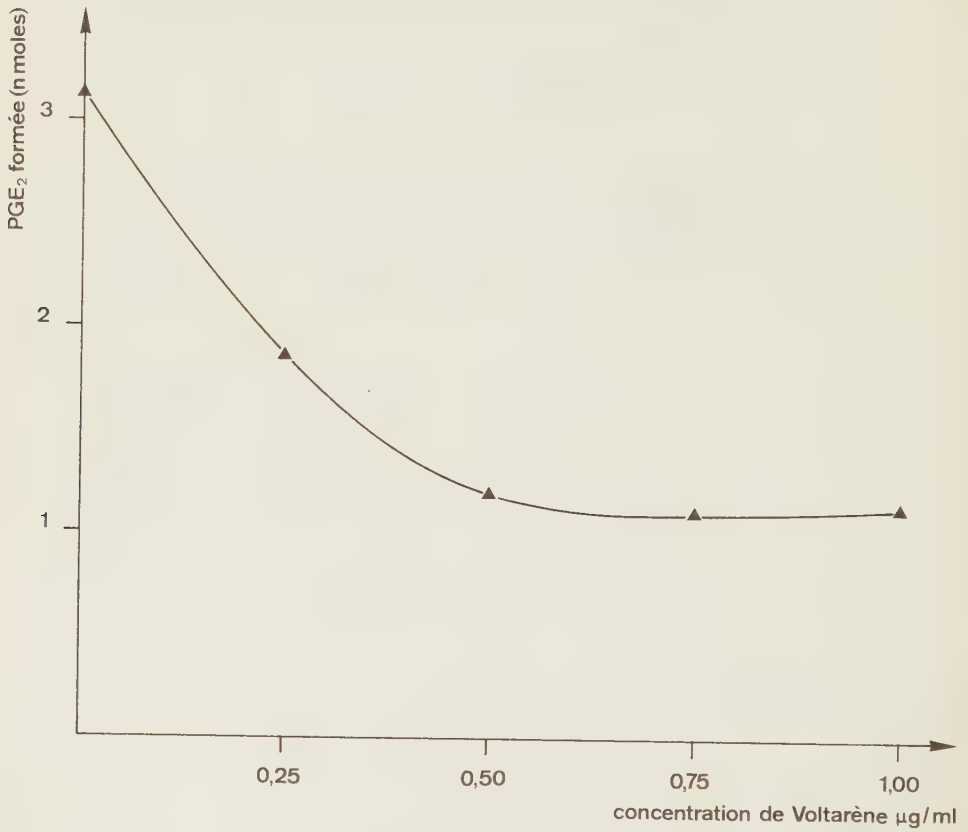
SANS Diclofénac		AVEC Diclofénac	
Start	CPM	Start	CPM
000120.3	(7%)	000115.1	(7%)
000134.1	(7%)	000129.6	(7%)
000123.7	(7%)	000124.1	(7%)
000126.5	(7%)	000114.2	(7%)
000113.0	(7%)	000112.3	(7%)
000121.1	(7%)	000120.5	(7%)
000121.3	(7%)	000120.5	(7%)
000157.9	(7%)	000125.5	(7%)
000140.2	(7%)	000121.3	(7%)
000570.3	(3%)	000205.0	(5.0%)
000761.6	(3%)	000140.6	(7.0%)
000172.5	(5%)	000123.2	(7%)
000169.9	(5%)	000137.5	(7%)
000164.3	(5%)	000132.9	(7%)
000135.2	(7%)	000143.3	(7%)
002250.3	(1.5%)	004333.0	(1%)
000161.1	(5%)	000163.5	(5%)
Arrivée		Arrivée	
		PG E ₂	
		AA	

Fig. 8 EXEMPLE D ' INHIBITION DE
LA PGS (PG - SYNTHETASE)
PAR LE DICLOFENAC

conditions d'incubation PG E ₂ formée	sans diclofénac	avec diclofénac 1 µg/ml (3 nmoles/ml
C P M	1173	175
%	28,60	3,50
nmoles	20,95	2,56
$\frac{\text{nmoles}}{\text{mg prot.}}$	1,94	0,24

Inhibition : 87,6%

Fig.9 VARIATION DE L'INHIBITION DE LA PG-SYNTETASE PAR LE VOLTARENE®
EN FONCTION DE LA CONCENTRATION DE L'INHIBITEUR



B i b l i o g r a p h i e

- 1) Essai d'une classification clinique des pulpopathies.
Baume, LJ, Méd. et Hyg. 20 : 41 (1962)
- 2) Le traitement radiculaire intéressant la catégorie III
des pulpopathies, Rev. Belge Méd. Dent. 24(3), 263-272,
1969
- 3) Inhibition of PG synthetis as a mechanism of action for
aspirin-like drugs, Vane, J.R. Nat. New Biol., 231-235,
1971
- 4) Les Prostaglandines, A. Vanotti, 40e Congrès français de
médecine, Dakar 75, Masson.
- 5) Structure, métabolisme et dosage des prostaglandines,
Dray F. 40e Congrès français de médecine, Dakar, 1975,
Masson
- 6) Prostaglandins, Pickles VR. Lancet 1 : 358, 14 fév. 70
- 7) Prostaglandins. Laros Rk Jr, et al. Am. J. Nurs.
73 : 1001-3, juin 77
- 8) The Prostaglandins. Altieri I.P. Bol. Assoc. Med. PR 63 :
65 - 8, mars 71
- 9) Studies on prostaglandin; occurence, formation and biolo-
gical actions. Eliasson R., Acta physiol. scand., 46
(suppl. 158) 1-73, 1959
- 10) Prostaglandins and PG-synthetase inhibitors action on cell
function, Raven Press, NY, 1974; Kuehl, Oien, Ham.
- 11) A brief review on Prostaglandins. Da Silva JA, et al.
J. Med. Soc. NJ 72 (1) : 21-4, jan. 75
- 12) Prostaglandins. Samuelsson B., et al. Annual Rev.
Biochem. 44 : 669-95, 1975
- 13) Total synthetis of prostaglandins. Pike JE Fortschr.
Chem. Org. Naturst. 28 : 313-42, 1970
- 14) The synthetis and biological role of prostaglandins.
Samuelsson B. Biochem. Z. 128 : 4P, juin 72
- 15) Tissue biosynthetis of prostaglandins. Nutr. Rev.
31 : 24-5, janvier 73
- 16) Prostaglandin production by a mild inflammatory lesion
in sheep. Greenwood B., et al. Br. J. Pharmac. 53 (2) :
305-7, février 75

- 17) Prostaglandines et inflammation rhumatismale, Delbarre F., Delrieu F., 40e Congrès français de médecine, Dakar 1975, Masson.
- 18) The distribution of prostaglandins in inflammatory exudates. Giroud JP., et al., Pol. J. Pharmacol. Pharm. 26 : 39, janv-avril 74
- 19) Prostaglandins, Bergstroem, Duner, von Euler, Pernow, Sjoval, 1959
- 20) Further experiments to establish that the analgesic action of aspirin-like drugs depends on the inhibition of prostaglandins synthetis. Ferreira SH., et al., British J. Pharmac. 47 : 629 - 630, mars 1973
- 21) Prostaglandins and aspirin. Pickles VR. Nature (Lond) 239 : 33-4, septembre 72
- 22) Anti-inflammatory agents and prostaglandin biosynthetis. Greaves MW et al., British Med. J. 3: 527, 26 août 72
- 23) Prostaglandins, aspirin and analgesia. Lancet 1 : 979, 5 mai 73
- 24) Indomethacin and aspirin inhibition of PG E₂ synthetis by sheep seminal vesicle microsome powder. Raz A. et al., Prostaglandins 3: 337-52, mars 73
- 25) Aspirin-like drugs and prostaglandins. Lancet 2 : 363-4, 14 août 71
- 26) Prostaglandins and aspirin. Collier HO. Nature (Lond) 232, juillet 71
- 27) Sodium 0-12, 6-dichlorophenyl - amino - phenyl - acetate (GP 45 840), a new non steroidal anti-inflammatory agent. Krupp, RJ, Menasse-Gdynia, R. Sallmann A. Wilhelmi G., Ziel R. Jaques R. Experientia, Basel, 29, 450, 1973
- 28) Zur Kenntniss des Pharmakokinetik von Voltaren[®] in Tier und Mensch. Riess W., Stierlin H., Faigle JW, Geiger U.P., Gerardin A., Schmidt K, Wagner J. Theobald W., Voltaren-Symposium, 8ème Congrès Européen de Rhumatologie, Helsinki, 1975
- 29) Methode N2. Sargenti-Richter; AGSA Scientific Publications, NY.

